Aus der Universitäts-Hautklinik und-Poliklinik in Hamburg
Prof. P. Mulzer.

Über Versuche der Sensibilisierung der Wassermann'schen Reaktion (WSR) nach Schreus

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG
DER MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER HANSISCHEN UNIVERSITÄT

vorgelegt von

Hermann Niederhageböck

aus Borghorst/Westfalen

appr. Arzt.

Hamburg 1937

CARL HOLLER-VERLAG HAMBURG 8, GRIMM 13

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Keining

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Mulzer

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg

Der diagnostische Wert der Wassermann'schen Reaktion ist von hervorragender Bedeutung bei der Erkennung der Syphilis. Wenn auch gelegentlich Komplementablenkungen bei anderen Krankheiten vorkommen, so hat der Kliniker in ihr doch ein ziemlich sicheres Beweismittel für das Vorhandensein einer Lues. Der Kliniker wird bei zweifelhaften Resultaten die Wa.R. wiederholen und mit Hilfe der klinischen Erscheinungen in den meisten Fällen zu befriedigenden Ergebnissen kommen. Für ihn ist der Ausfall der Wa.R. ein Glied in der Kette der Symptome, das ihm seine Diagnose sichern hilft. Im allgemeinen dürfte dem Kliniker die einfache Wa.R. betr. Spezifität und Sensibilität völlig genügen. Der Reichweite der Wa.R. sind jedoch Grenzen gesetzt in Fällen mit unterschwellig positiven Seren, die keine Bindung mehr ergeben. Hier dürfte das Interesse des Serologen einsetzen, der versucht, auch noch solche Fälle zu erfassen. Es handelt sich dabei um solche, in denen die Wa.R. negativ ist, obwohl einerseits manifeste Symptome für Lues bestehen, andererseits sich anamnestisch erheben läßt, daß eine Infektion stattgefunden hat und nicht sicher erwiesen ist, daß die Lues als geheilt betrachtet werden kann. Es ist sehr wertvoll eine Methode zu finden, die es gestattet die Fälle zu erfassen in denen die Wa.R. ein negatives oder fragliches Ergebnis hat. Im Primärstadium ist die Wa.R. fast absolut positiv, jedoch im Sekundärstadium gibt es bereits Fälle in denen die Wa.R. nicht mehr als zuverlässig anzusprechen ist. In Ausnahmefällen können sogar — nach B r u c k — unbehandelte sekundäre Luiker eine negative Reaktion zeigen. Im Tertiärstadium läßt sich noch ein relativ hoher Prozentsatz erfassen, der jedoch im L atenzstadium schon bedeutend geringer ist.

Nun ist es aber von Wichtigkeit latente Luesfälle zu erfassen, da es wertvoll ist zu wissen, ob überhaupt eine Infektion vorgelegen hat, ob noch eine vorhanden ist oder ob Heilung erzielt worden ist. Man hat auch versucht die Wa.R. durch andere Reaktionen (z. B. Flockungsreaktionen) zu ersetzen, Reaktionen, die zweifellos einen großen diagnostischen Wert haben, die aber den Anforderungen an Spezifität und Reaktionsbreite nicht immer genügen.

Kürzlich fand Schreus eine Methode mit der sich unklare Fälle sicher und genau erfassen lassen. Betr. der Wa.R. vertritt er die Ansicht, daß luische Seren eine besondere Affinität zu unspezifischen Lipoiden haben - im Gegensatz zu anderen Autoren, die die Theorie der Antigen-Antikörper aufbauten und glaubten, daß der Komplementbindungsreaktion physikalisch chemische Gesetze zugrunde liegen und daß es sich um kolloidale Fällungsvorgänge zwischen gewissen Kolloiden und Eiweißkörpern handele. Ferner wurde gefunden, daß das Lezithin Komplementbindung ergab, wenn es mit Luesseren in Verbindung gebracht wurde. Auf der Ansicht von Schreus basieren die Versuche über die Sensibilisierung und Spezifizierung der Wassermann'schen Reaktion, die von ihm erstmalig durchgeführt wurden. Es sollen hierbei nur die durch Lues bedingten Lipoidbindungen sichtbar gemacht werden, dagegen die nicht durch Lues bedingten unspezifischen Ergebnisse ausgeschaltet werden. Die Reaktion soll einen für Lues streng spezifischen Charakter tragen.

Andere Versuche die Wa.R. zu sensibilisieren brachten — nach Schreus — zwar eine Verstärkung der Bindung, jedoch blieb der Vorgang derselbe. Unspezifische Sensibilisierungen der Wa.R. sind auch versucht worden, die Erfolge sind jedoch fraglich.

Der WSR liegt der Gedanke von Schreus zugrunde, daß die Empfindlichkeit der Reaktion durch ihren Schwellenwert bestimmt ist, d. i. die kleinste Menge spezifischen Reagins in einem Luikerserum, die soeben noch einen positiven Ausschlag der Reaktion hervorbringt. Je niedriger der Schwellenwert liegt, umso größer ist die Reichweite der Reaktion. Man versucht deshalb einen möglichst niedrigen Schwellenwert zu erreichen. Schreus sagt, daß man die Empfindlichkeit der Reaktion nicht steigern kann, wenn man die Empfindlichkeitsschwelle an sich senkt, sondern dadurch, daß man den spezifischen Faktor in einer Menge zugibt mit der man die Empfindlichkeitsschwelle fast erreicht. Zu einem unterschwellig positiven Serum gibt man soviel positives Serum, daß durch Summation dieser beiden für sich unterschwelligen Reaginmengen eine positive Reaktion entsteht. Enthält ein Serum kein luesspezifisches, also ein negatives Reagin, so kann keine Summation der Reaginmengen stattfinden — die Reaktion ist negativ. Schreus beweist die Spezifität des Reagins dadurch, daß er Tbc.-Reagin und Luesreagin wechselseitig benutzt. Er fand, daß Tbc.-Reagin im Wa.R.-Versuch nicht sensibilisiert und umgekehrt. Nach Foerster, dem Mitarbeiter Schreus', haften die mit den Extrakten reagierenden Stoffe nur an den Globulinen, die Albumine dagegen wirken nur als Schutzkolloide und schwächen die Reaktion ab. Auf dieser Beob-

achtung beruht die Herstellung des positiven Reagins, das man dem unterschwellig positiven Serum zusetzt.

Man bringt mehrere positive Seren von verschiedenen Luikern zusammen und befreit sie mit Hilfe einer chemisch reinen gesättigten Ammoniumsulfatlösung von den Stoffen, die die Reaktion hemmen. Dieses Gemisch wird 15 Minuten bei 56° C gehalten, alsdann scharf zentrifugiert. Die überstehende Flüssigkeit wird sorgfältig abgesaugt und der Bodensatz in Aqua dest. gelöst. Um einen möglichst hohen Titer des Zusatzreagins zu erreichen, der nach Schreus' Forderung um 100 sich bewegen soll, wird der gelöste Bodensatz noch einmal mit derselben Menge Ammoniumsulfat ausgefällt. Sodann wird er wieder von der überstehenden Flüssigkeit befreit und in der gleichen Menge physiologischer Kochsalzlösung gelöst. Die auf diese Weise hergestellte Lösung, die Stammlösung, wird vor jedem Versuch austitriert und dem Titer entsprechend verdünnt. Es zeigte sich, daß der Titer des Zusatzreagins nicht konstant blieb. Da die Beschaffung von genügend positiven Seren zuweilen Schwierigkeiten bereite, wurde versuchsweise sicher positives Kaninchen-Serum verwendet. Der Titer des auf diese Weise gewonnenen Reagins lag vielfach höher, als wenn menschliches Serum verwendet wurde. Diese Tatsache ist wohl darauf zurückzuführen,daß die menschlichen Seren zum Teil zu lange gelagert hatten. Es scheint praktisch gleichgültig zu sein, welches positive Serum man verwendet.

Die Austitrierung des positiven Zusatzreagins läuft nach Schreus folgendermaßen ab: In eine Reihe von 15 Röhrchen wird 0,1 ccm des Zusatzreagins gegeben. In das zweite Röhrchen wird 0,1 ccm physiol. Kochsalzlösung zugesetzt, in das dritte 0,2, in das vierte 0,3 usw.; vom 11. Röhrchen ab wird um je 0,2 ccm gesteigert, sodaß im 15. Röhrchen 0,1 Stammlösung und 1,9 ccm Kochsalzlösung enthalten sind. In eine zweite Reihe wird jetzt von hinten her beginnend je 0,1 ccm übertragen und in jedes Röhrchen 0,4 ccm physiol. NaCl zugefügt. Außerdem kommt in jedes Röhrchen der zweiten Reihe noch 0,1 ccm sicher negatives, nicht eigenhemmendes, inaktiviertes Serum. Diese zweite Reihe wird nun nach Hinzufügung des Extraktes und des Komplementes als Vorversuch vor jedem Hauptversuch angesetzt. Für den Vorversuch müssen die gleichen Reagenzien verwendet werden wie für den Hauptversuch. Als Gebrauchstiter für die Verdünnung der Stammlösung nimmt man nicht die Verdünnung des ersten gelösten Röhrchens, sondern des zweiten oder dritten glatt gelösten Röhrchens um Unspezifitäten bei ungenauer Technik auszugleichen. Der Haupt-

versuch wird wie üblich ausgeführt. Anstelle der 0,5 ccm Kochsalzlösung mit der man die einzelnen Röhrchen auf 2,5 ccm auffüllt wird jedoch bei dem Röhrchen, das den im Vorversuch benutzten Extrakt enthält, nicht die einfache Kochsalzlösung zugegeben, sondern die Stammlösung, die nach dem im Vorversuch festgestellten Titer verdünnt wurde. Die zweite Verdünnungsreihe des Vorversuches zur Austitrierung des Zusatzreagins hat die Verdünnungen: 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100-fach. Angenommen, das 7. Röhrchen sei glatt gelöst, dann muß das Zusatzreagin 40 — 50-fach verdünnt werden. 0,5 ccm dieser verdünnten Stammlösung werden also anstelle der 0,5 ccm NaCl-Lösung, mit der sonst das Serum verdünnt wird, zugegeben. Der weitere Ablauf der Reaktion ist genau derselbe wie bei der gewöhnlichen Wa.R.

Um die Brauchbarkeit des WSR zu bestätigen wurde eine Reihe von Seren untersucht, die zuerst durch die Wassermann'sche und die Meinicke-Klärungsreaktion überprüft wurden. Aus den untersuchten Seren wurden 259 ausgewählt, die eine negative Wa.R. und eine positive MKR aufwiesen. Der positive Ausfall der MKR gibt gewisse Anhaltspunkte ist aber nicht absolut beweisend, daß gerade eine Lues vorgelegen hat. In jedem der 259 Fälle bestand der Verdacht auf Lues. An Hand von Krankengeschichten konnte eine Infektion sicher nachgewiesen werden in 67 Fällen. In acht Fällen konnte aus denKrankenblättern kein Befund erhoben werden, jedoch bestanden klinisch gewisse Anhaltspunkte für Lues; eine Infektion wurde in allen Fällen negiert. In obigen 67 Fällen war die Wa.R. negativ, die MKR positiv und die WSR positiv. In den 8 Fällen mit fraglicher Lues hatte die WSR ebenfalls ein positives Ergebnis. Es wurden ferner 5 Fälle mit positiver Wa.R. und positiver MKR überprüft. Sie zeigten sämtlich eine verstärkt positive WSR. Es sei noch hingewiesen auf zwei Fälle von Tuberkulose mit positiver MKR; in beiden Fällen handelte es sich um eine schwere Phthise. Eine syphilitische Infektion konnte mit größter Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Der Ausfall der Wa.R. und der WSR war in diesen beiden Fällen negativ.

Syphilis.

Zahl der untersuchten Fälle	Infektion	Wa.R.	MKR	WSR
259		÷	+	
184	unbekannt	÷	+	÷
67	bekannt	÷	+	+
8	fraglich	÷	+	+
5	bekannt	+	+	++

Tuberkulose.

Zahl der untersuchten Fälle	Infektion	Wa.R.	MKR	WSR
2	Inf. syphl. nicht nachweisbar	÷	+	÷

Es seien kurz Auszüge aus einigen willkürlich gewählten Krankengeschichten angeführt, aus denen der Wert der WSR deutlich zutage tritt.

1. Pat. M. 51 Jahre alt. Inf. syph. neg. 1922 Doppeltsehen und Abducenslähmung; 1930 Schwindelanfälle. Der Arzt verordnete Wismutspritzen, doch wurde die Kur unterbrochen, als Besserung eintrat. 1932 wieder Schwindelanfälle, die mit Erbrechen einhergingen. Jetzt suchte Pat. wegen Nervosität die Klinik auf und gibt an, daß er schwere Rechnungen nicht ausführen könne. Sehkraft links geringer als rechts. Pupillen entrundet, keine Lichtreaktion. Röntgenuntersuchung ergibt eine Elongatio und eine diffuse Erweiterung der Aorta. Pat. ist psychisch gedrückt und nicht sehr rege; er hat ziemlich starke Sprachstörungen und Tremor der Hände. Reflexe o. B. Wa.R. im Liquor und im Blut negativ, allerdings einen für Paralyse typischen Ausfall der Mastixkurve. MKR einmal +, einmal ÷. März 1935 Bismogenolkur, die fortgesetzt wird. Gewichtszunahme. Auf eigenen Wunsch erfolgt Entlassung. Patient ist beschwerdefrei. Während der der Bismogenolkuren hat Pat. im ganzen 9 ccm Bi erhalten. Die Wa.R. blieb negativ. Die WSR reagierte deutlich positiv.

2. Pat. L. Im August 1930 in die Klinik eingeliefert unter der Diagnose: Aortitis luica. Inf. neg. Nach Angaben hat sich Pat. schon 1927 in ärztliche Behandlung begeben wüssen wegen vierwöchentlicher Schwindelanfälle, die regelmäßig wiederkehrten. Bei seiner Einlieferung war die Wa.R. negativ, die MKR dagegen positiv. Daraufhin wurde eine Bi-Kur eingeleitet, wobei der Patient 20 ccm Bi erhielt. Bei der Entlassung: Wa.R. negativ, MKR positiv. Im Juli 1934 wurde Patient wieder eingeliefert unter der Diagnose: Myodegeneratio cordis, anginöse Zustände. Wa.R. ÷, MKR +. Es wurde keine spezifische Kur durchgeführt; Entlassung. Januar 1935 wurde Pat. wieder aufgenommen und die Diagnose Aorteninsuffizienz gestellt. Wa.R. ÷, MKR +. Achillessehnenreflexe fehlen und die übrigen Reflexe sind sehr schwer auslösbar. Die Frau des Pat. hat Kinder; 1 Abort. Nähere Angaben fehlen. Außer der positiven MKR sind keine sicheren Anhaltspunkte für Lues vorhanden. Die WSR reagierte in diesem Falle negativ.

3. Pat. B. 65 Jahre alt, acquirierte 1891 eine Lues und wurde später zwei Jahre lang mit einer Hg-Schmierkur behandelt. Während dieser zwei Jahre trat ein Angina spezifica auf. Es wurden Spirochäten festgestellt. Im Jahre 1929 klagt der Pat. über Schmerzen in den Muskeln und Knochen. Wa.R. +. Es wurde die Diagnose Aortitis luica gestellt. Pat. erhielt im Laufe der Jahre 44 ccm Bi und 14,30 ccm Neo-Salvarsan. Der Ausfall der Seroreaktionen: Wa.R. ÷, MKR +, WSR +.

4. Pat. V. 29 Jahre alt. Mit 19 Jahren Go-Infektion. Luische Infektion unbekannt. Pat. wird eingeliefert mit Schüttelfrost, Fieber um 40. Sie klagt über Stiche im Rücken und in der rechten Brustseite, besonders bei tiefer Inspiration und über Husten, Erbrechen, Schlaflosigkeit und Schmerzen in den Augenhöhlen. Seit drei Monaten sind Nachtschweiße aufgetreten. Pat. leidet außerdem an Obstipation und Gelenkrheumatismus. Diagnose: Croupöse Pneumonie. Das Vorhandensein einer Lues wurde vor einigen Jahren laut Krankengeschichte einwandfrei festgestellt. Pat. machte 4 Salvarsan-Kuren durch. In der Zeit vom 1. bis 10. April wurden in drei verschiedenen Instituten Wa.- und MK-Reaktionen angestellt mit folgendem Ergebnis:

Institut	Wa.R.	MKR	WSR
1	+	÷	
2	÷	+	+
3	+ (schw.) ÷	+ ÷	

———————

ZUSAMMENFASSUNG.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß sich die WSR bewährt und bei widersprechenden Ergebnissen anderer Reaktionen und bei deren Versagen die Diagnose sichern hift. Aber wie bereits erwähnt, wird der Kliniker in fast allen Fällen mit der einfachen Wa.R. auskommen; außerdem erfordert die WSR einen bedeutend größeren Aufwand an Zeit und Materialien, sodaß sich die Ausführung — besonders in kleineren Instituten — nicht verlohnen würde. Es soll nicht geleugnet werden, daß sie uns in der Serologie einen bedeutenden Schritt weitergebracht hat und daß sie bei vielen Serologen berechtigtes Interesse erweckt.

Literatur-Verzeichnis.

Mulzer, P.: Lehrbuch der Geschlechtskrankheiten. Verlag Ferdinand Enke, Stuttgart.

Schreus, H. Th.: Prinzip und Leistung der WSR. Zeitschrift für Immunitätsforschung, 1934, Bd. 82, H. 1-2.

Bruck: Serodiagnose der Syphilis. Verlag Julius Springer, Berlin.

Zum Schluß sei es mir gestattet, Herrn Prof. Keining für die Überlassung des Themas, sowie für die Beratung bei der Bearbeitung meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Am 21. November 1909 wurde ich zu Borghorst-Wilmsberg in Westf. geboren als Sohn des Erbhofbauern Maximilian Niederhageböck und seiner Ehefrau Antonia, geb. Bröker. Sechs Jahre besuchte ich die Wilmsberger Volksschule und wurde durch Privatunterricht für die Quarta vorbereitet. Ich bestand die Aufnahmeprüfung am Realgymnasium zu Hattingen a. d. Ruhr, blieb dort nur ein Jahr, da das Ruhrgebiet besetzt wurde. Ich siedelte nach Münster i. W. über und besuchte dort das Städt. Realgymnasium. Die Prima-Jahre verbrachte ich in Quakenbrück i. Hann., wo ich am 10. März 1930 mein Abiturientenexamen bestand. Das medizinische Studium begann ich an der Universität Münster, an der ich auch die ärztliche Vorprüfung bestand. Im Verlauf des weiteren klinischen Studiums besuchte ich die Universitäten Wien und Berlin. Nach Beendigung des Berliner Semesters meldete ich mich zum freiwilligen Arbeitsdienst in Lauenburg i. Pom. Die letzten klinischen Semester verbrachte ich an der Hansischen Universität zu Hamburg, an der ich auch am 4. Dezember 1935 das medizinische Staatsexamen bestand. Als Medizinal-Praktikant arbeitete ich im Gerichtsärztlichen Institut der Hansischen Universität, in der Chirurg. Abteilung des St. Dominikus-Krankenhauses zu Berlin-Hermsdorf, in der Psychiatrischen und Nervenklinik der Hansischen Universität und in den Staatl. Wohlfahrtsanstalten, Hamburg. Am 6. Dezember 1936 erhielt ich die Bestallung als Arzt.

———